



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 11 651.9
Anmeldetag: 12. März 2001
Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE
Bezeichnung: Diphenyl-Derivate
IPC: C 07 C, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. Januar 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nietledt

Diphenyl-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Diphenyl-Derivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

5

In der EP-A-580 550 werden Oxamsäure-Derivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. Als pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterolsenkende Wirkungen werden auch in der EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen.

10

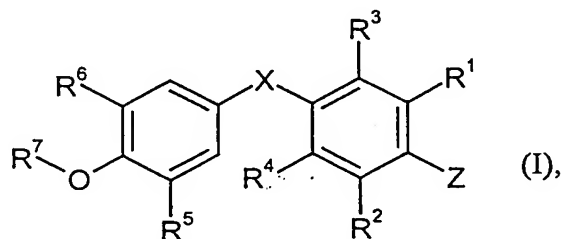
Diphenylether als Thyroid-Rezeptor-Liganden werden ebenso in WO 99/00353 und WO 00/39077 offenbart. Weitere Diphenyl-Derivate mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Eigenschaften werden in WO 98/57919, WO 99/26966 und WO 00/58279 beschrieben. Bestimmte Diphenyl-Sulfone zur Behandlung von Haarverlust werden in WO 00/72810 und WO 00/73265 beansprucht.

15

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserten, insbesondere pharmazeutischen Wirkungen.

20

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

25

X für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

5 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C_1-C_6) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Halogen steht,

10

R^6 für eine Gruppe der Formel $-S-R^9$, $-S(O)_n-R^{10}$, $-NR^{11}-C(O)-R^{12}$, $-CH_2-R^{13}$ oder $-M-R^{14}$ steht, worin

15

R^9 für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_6-C_{10}) -Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

25

R^{10} für OR^{15} , $NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_6-C_{10}) -Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche

30

oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls durch R^{20} substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ und $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyloxy}$, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

und

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Mono- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxycarbonyl}$, Carboxyl, Pyridyl oder $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$ substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ substituiert ist,

für $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein

bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

5

oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

10

R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-(C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

15

20

— 25

R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₅)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

30

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

5

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

oder

10

für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

oder

15

eine Gruppe der Formel -OR²⁹ oder -NR³⁰R³¹ bedeutet,

worin

20

R²⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

25

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

30

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel -NR³²R³³, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält, oder durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenen-

falls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

5

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

10

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

oder

15

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe substituiert ist, stehen,

wobei

20

R³² und R³³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder (C₆-C₁₀)-Arylsulfonyl stehen,

25

oder

30

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

oder

R^{30} und R^{31} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

R^{13} für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist, mit der Maßgabe, daß X in diesem Fall nicht für SO oder SO₂ steht,

oder

R^{13} für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-

Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sind,

M für C=O, CH(OH), CHF oder CF₂ steht,

5

und

R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat,

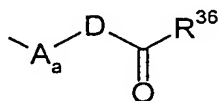
10

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel

15



steht, worin

A für O oder S steht,

20

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D für eine geradkettige (C₁-C₄)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann,

25

und

R³⁶ für OR³⁷ oder NR³⁸R³⁹ steht, worin

30

5 R³⁷, R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

10 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,

eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

15

Als Heterocyclen in der Definition von R⁹, R¹⁰ bzw. R¹³ seien vorzugsweise genannt:

20 Ein 5- bis 10-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein mono- oder bicyclischer Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxa-

25 zolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl.

30 Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl und Thienyl.

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt:

5 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit vorzugsweise 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2- bis 4-Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

10

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

15

Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

25

30

Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist.

5 Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 5 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy

10 und n-Hexanoyloxy.

15

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

20

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

25

30

Mono- oder Dialkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkyl-

5 substituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

10 Monoacylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft

15 und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugs-

20 weise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino und t-Butoxycarbonylamino.

25 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen aromatischen Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl,

30 Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Furyl und Thiazolyl.

Ein 3- bis 7-, 4- bis 7- bzw. 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter Heterocyclus mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen Heterocyclus, der eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter Heterocyclus mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O. Beispielhaft seien genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-4-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, 15 Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als "Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Derivate der 25 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch weniger aktiv oder auch inaktiv sein können, jedoch nach Applikation unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

X für O, S, CH₂ oder CF₂ steht,

5 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

10

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

R⁶ für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -NR¹¹-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³ oder -M-R¹⁴ steht, worin

15

R¹⁰ für NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, Dimethylamino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

20

25

R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein-

30

oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder (C₁-C₅)-Alkanoyloxy substituiert sind,

5

und

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

10

15

für (C₅-C₇)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

20

oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

25

30

R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis

zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

5 R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-substituiert sein können,

10

oder

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein kann, steht,

15

oder

eine Gruppe der Formel -OR²⁹ oder -NR³⁰R³¹ bedeutet,

20

worin

R²⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

25

und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

30

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits

gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

5

für (C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

10

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, stehen,

oder

15

R³⁰ und R³¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

20

R¹³ für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

25

30

oder

für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin

5

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, für (C_5-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

10

M für $C=O$, $CH(OH)$ oder CF_2 steht,

15

und

R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat,

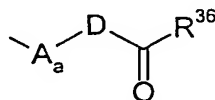
20

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel

25



steht, worin

A für O oder S steht,

30

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden, durch Methyl, Hydroxy oder Fluor substituiert sein
kann,

und

R³⁶ für OR³⁷ oder NR³⁸R³⁹ steht, worin

10

R³⁷ für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-
Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy,
Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
(C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy oder
einen Heterocyclus substituiert sind,

15

und

20

R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff,
(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden,
durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy,
(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-
C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits
gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes
Phenyl substituiert sind,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der
Salze.

30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5 X für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,

10 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

R⁵ für Wasserstoff steht,

15 R⁶ für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -NH-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³, -C(O)-R¹⁴ oder -CH(OH)-R⁴⁰ steht, worin

20 R¹⁰ für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

oder

25

für die Gruppe -NR¹⁶R¹⁷ steht, worin

30

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

R^{12} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Phenoxy oder Benzyloxy substituiert ist,

5 R^{13} für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, das gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert ist, oder für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin

R^{34} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_5-C_7) -Cycloalkyl steht,

und

15

R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

20

R^{14} für eine Gruppe der Formel $-NR^{41}R^{42}$ steht, worin

R^{41} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,

R^{42} für Wasserstoff oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

25

oder

R^{41} und R^{42} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

30

der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

und

5

R⁴⁰ für Phenyl oder Naphthyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

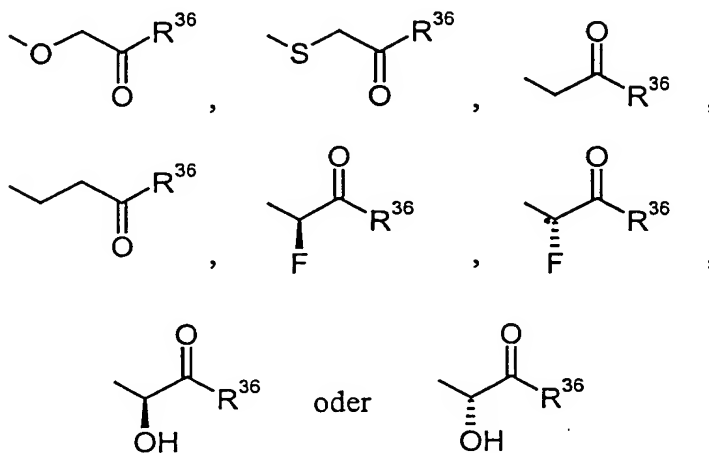
10

R⁷ für Wasserstoff steht,

und

15

Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin R³⁶ für Hydroxy steht oder der Rest -C(O)-R³⁶ die oben angegebenen Bedeutungen von R³⁶ für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure -C(O)-OH oder deren Salze abgebaut werden kann,

20

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5

in welcher

X für CH_2 oder insbesondere für Sauerstoff steht,

10

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

15

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für eine Gruppe der Formel $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{13}$ oder $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ steht, worin

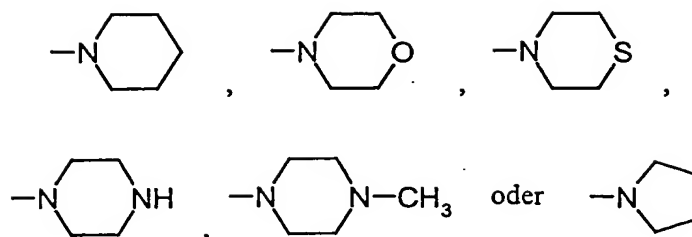
20

R^{10} für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

oder

25

für eine Gruppe der Formel



steht,

5

R^{13} für Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl, die gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind, oder für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

10

R³⁴ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

15

R³⁵ für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

und

20

R¹⁴ für eine Gruppe der Formel -NR⁴¹R⁴² steht, worin

R⁴¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

25

und

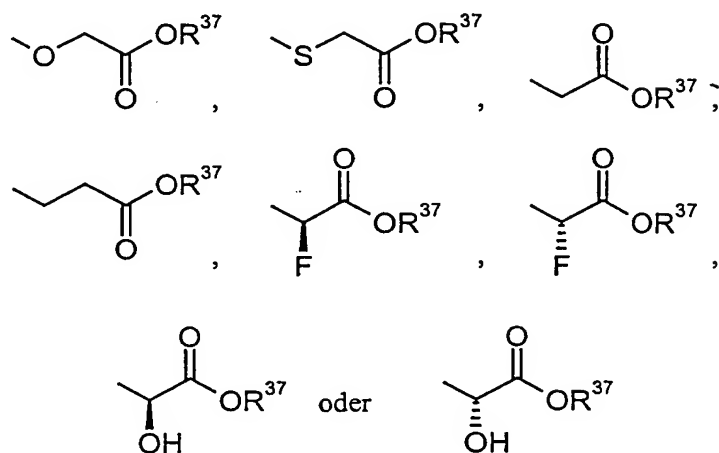
R^{42} für Wasserstoff oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

R^7 für Wasserstoff steht,

5

und

Z für eine Gruppe der Formel



10

steht, worin R^{37} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_4-C_6) -Cycloalkyl bedeutet,

15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

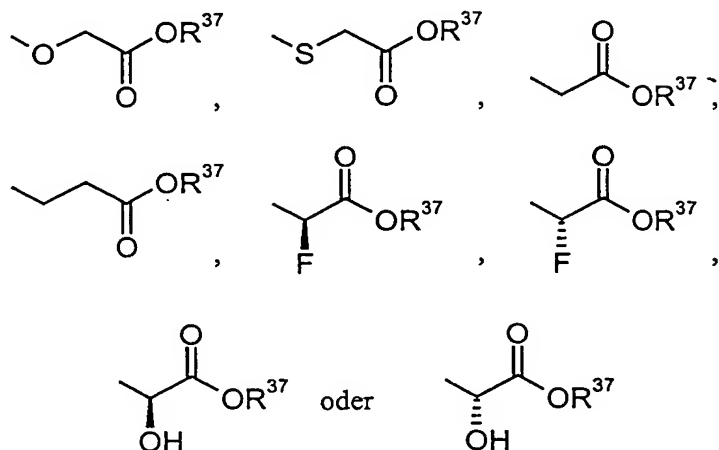
Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend
20 für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig

angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

5 Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher X für Sauerstoff steht.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für eine Gruppe der Formel



10

steht, worin R^{37} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet.

15

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für eine Gruppe der Formel $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^{10}$ steht, worin

20

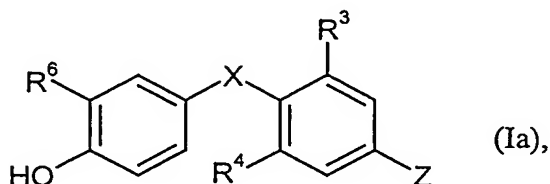
R^{10} für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, Carboxyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

oder

für die Gruppe $\text{-NR}^{16}\text{R}^{17}$ steht, worin

- 5 R^{16} und R^{17} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl substituiert sein kann.

- 10 Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (Ia)



in welcher

- 15 X für CH_2 oder O steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

- 20 Z für eine Gruppe der Formel $\text{-CH}_2\text{-C(O)-OH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-OH}$, $\text{-O-CH}_2\text{-C(O)-OH}$ oder $\text{-S-CH}_2\text{-C(O)-OH}$,

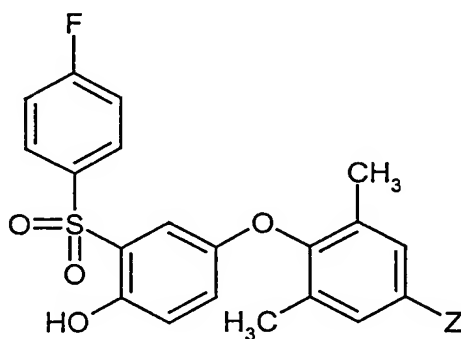
und

- 25 R^6 für eine Gruppe der Formel $\text{-S(O)}_2\text{-R}^{10}$ steht, worin

R^{10} für Phenyl oder für Pyridyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Hydroxy oder Methoxy substituiert sind.

5 Beispielhaft und vorzugsweise seien die nachfolgenden Einzelverbindungen genannt:

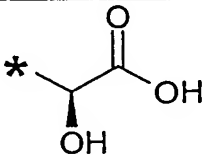
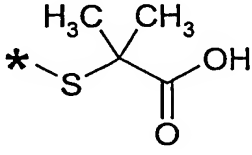
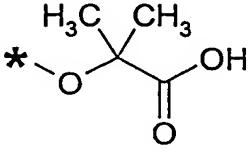
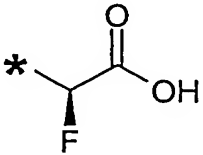
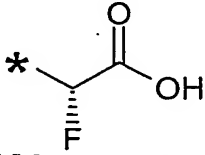
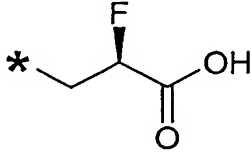
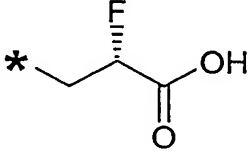
Verbindungen der Formel 1, in der Z die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat (* bedeutet in der Tabelle die Verknüpfungsstelle):



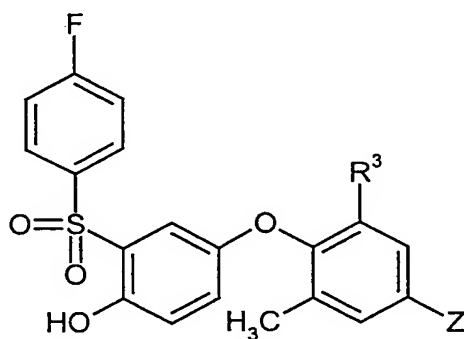
1

Tabelle 1

Z	Z	Z	Z

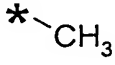
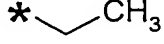
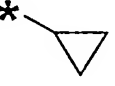
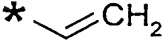
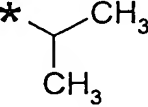
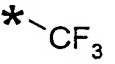
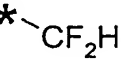
Z	Z	Z	Z
			
			

Einzelverbindungen der Formel 2, in denen Z jeweils die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat und R³ an Stelle von Methyl in der Formel 1 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 19 jeweils die in der Tabelle 2 angegebenen Bedeutungen für R³ hat:



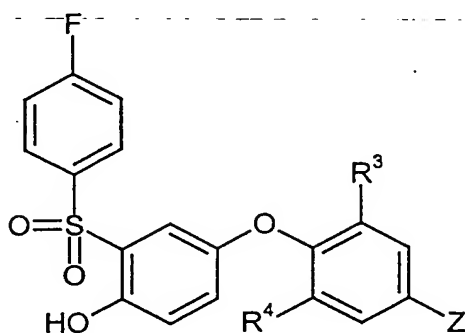
2

Tabelle 2

R ³	R ³	R ³	R ³
H	F	Cl	Br
I			
			

R ³	R ³	R ³	R ³
*-CFH ₂			

Einzelverbindungen der Formel 3, in denen Z und R³ jeweils die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Bedeutungen haben und R⁴ an Stelle von Methyl in der Formel 2 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 247 jeweils die in der Tabelle 3 angegebenen Bedeutungen für R⁴ hat:



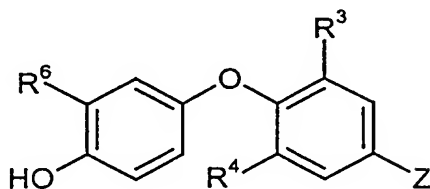
3

Tabelle 3

R ⁴	R ⁴	R ⁴	R ⁴
H	F	Cl	Br
I	*-CH ₃	*-CH ₂ CH ₃	*-Cyclopropyl
*-CH=CH ₂	*-CH(CH ₃) ₂	*-CF ₃	*-CF ₂ H
*-CFH ₂			

Einzelverbindungen der Formel 4, in denen Z, R³ und R⁴ jeweils die in Tabellen 1, 2 und 3 angegebenen Bedeutungen haben und R⁶ an Stelle von p-Fluorphenylsulfonyl

in der Formel 3 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 3211 jeweils die in der Tabelle 4 angegebenen Bedeutungen für R^6 hat:



4

Tabelle 4

R^6	R^6	R^6	R^6

R ⁶	R ⁶	R ⁶	R ⁶

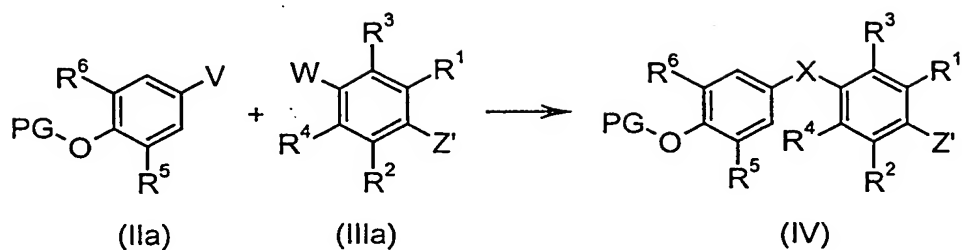
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man nach einer der folgenden Verfahrensvarianten [A], [B] oder [C] reaktive Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (IIa-c) mit reaktiven Phenyl-

5 derivaten der allgemeinen Formeln (IIIa-c) gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (IV), (IVa), (IVb) bzw. (IVc) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, wobei die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ sowie X und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für OH, O-PG, SH, S-PG, oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-Gruppe steht,

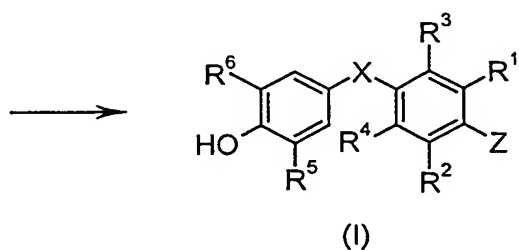
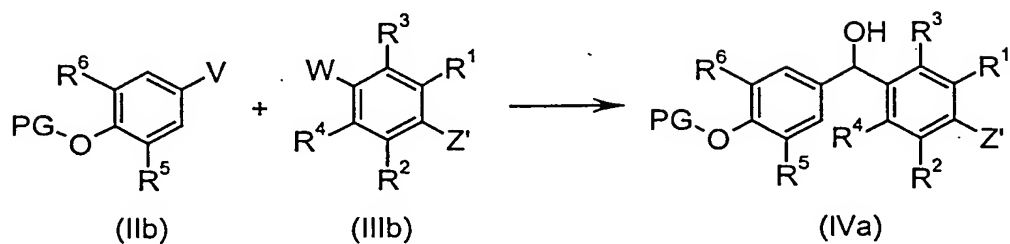
15 und

PG für eine geeignete Schutzgruppe (Protective Group) steht.

Verfahrensvariante [A]:

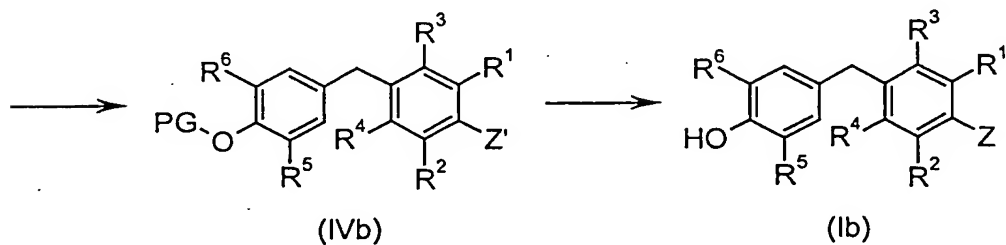
V = F, Cl, Br, I, B(OH)₂; W = OH, SH, NH₂

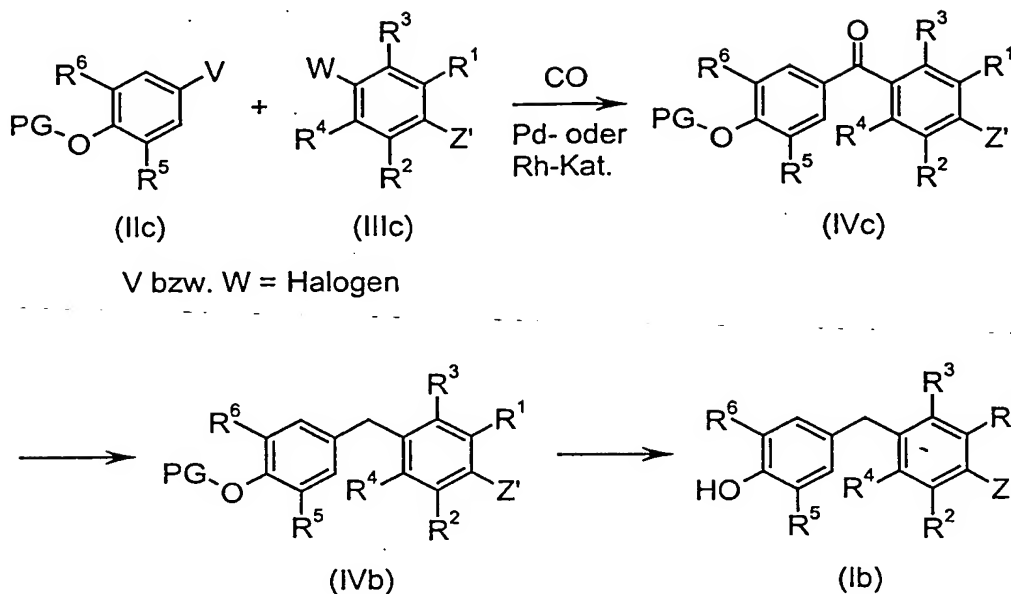
bzw. V = OH, SH, NH₂; W = F, Cl, Br, I, B(OH)₂

5 Verfahrensvariante [B]:

V = CHO; W = Li, MgCl, MgBr, Cuprat

bzw. V = Li, MgCl, MgBr, Cuprat; W = CHO



Verfahrensvariante [C]:

- 5 Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd-, Rh- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen V bzw. W seien genannt: Halogen, Hydroxy, CH₂Br, Mercapto, Amino, CHO, Li, Magnesium-, Zinn-, Bor- oder Kupfer-Derivate.

10

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (IIa-c) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. Gurumani et al., Indian Journal of Chemistry 32B, 281-287 (1993); Riering et al., Chem. Ber. 127, 859-874 (1994)].

15

Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formeln (IIIa-c) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. van de Bunt, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 131 (1929); Valkanas, J. Chem. Soc., 5554 (1963); Thea et al., J. Org. Chem. 50, 1867-1872 (1985); Baker et al., J. Chem. Soc., 2303-2306 (1948)].

20

Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (IIa-c) mit (IIIa-c) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

5 Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis +200°C, vorzugsweise zwischen -78°C und +150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Dichlormethan etc.

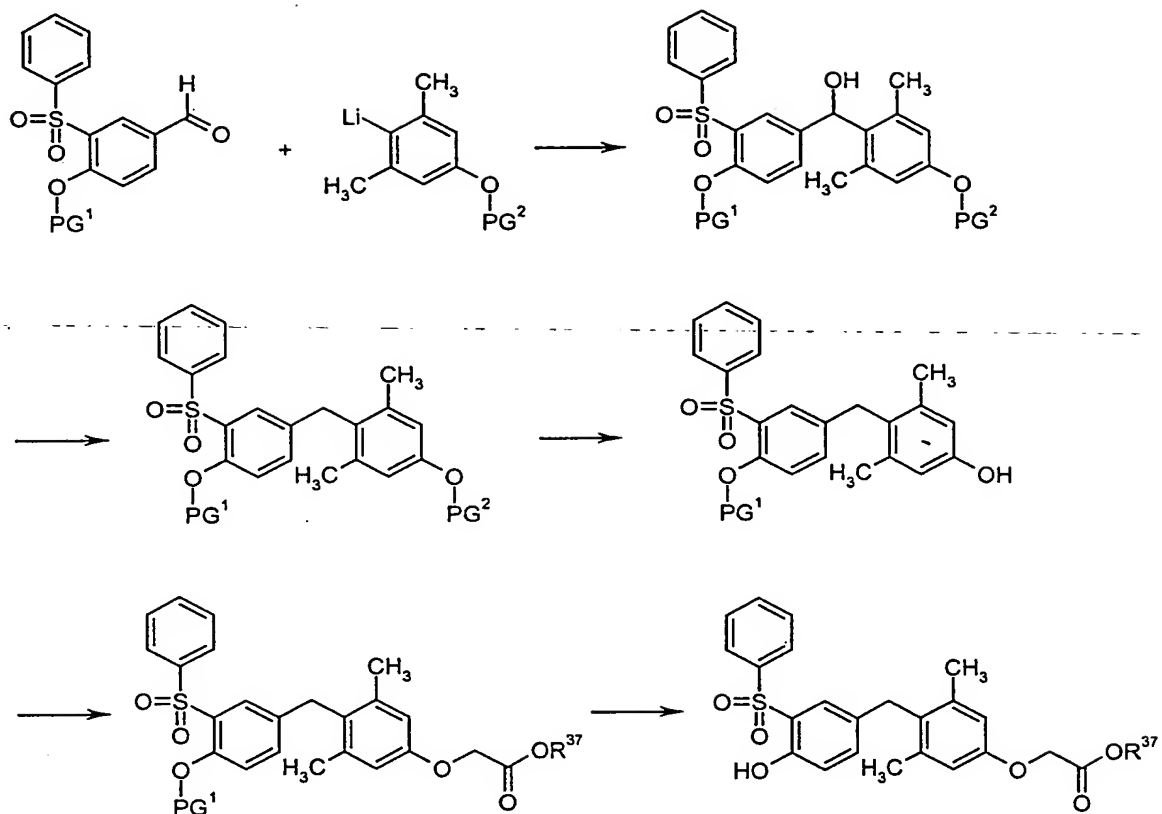
10

Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (IIa-c) und (IIIa-c) auch Zwischenprodukte der Formel (IV), (IVa), (IVb) bzw. (IVc) entstehen, in denen z.B. der Substituent Z' für eine Nitro-, Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder Alkoxycarbonyl-Gruppe steht oder X für eine CH(OH)- oder C(O)-Gruppe steht, die
15 dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu Verbindungen der Formel (I) weiter umgesetzt werden.

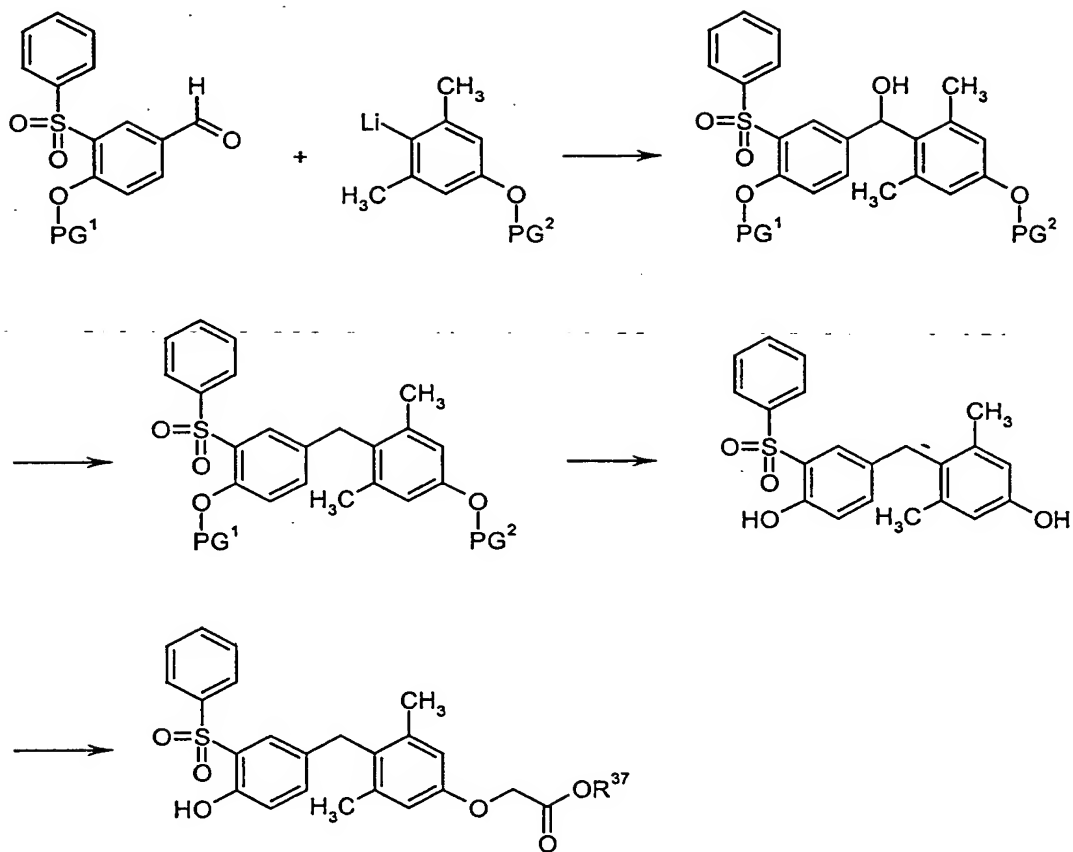
20

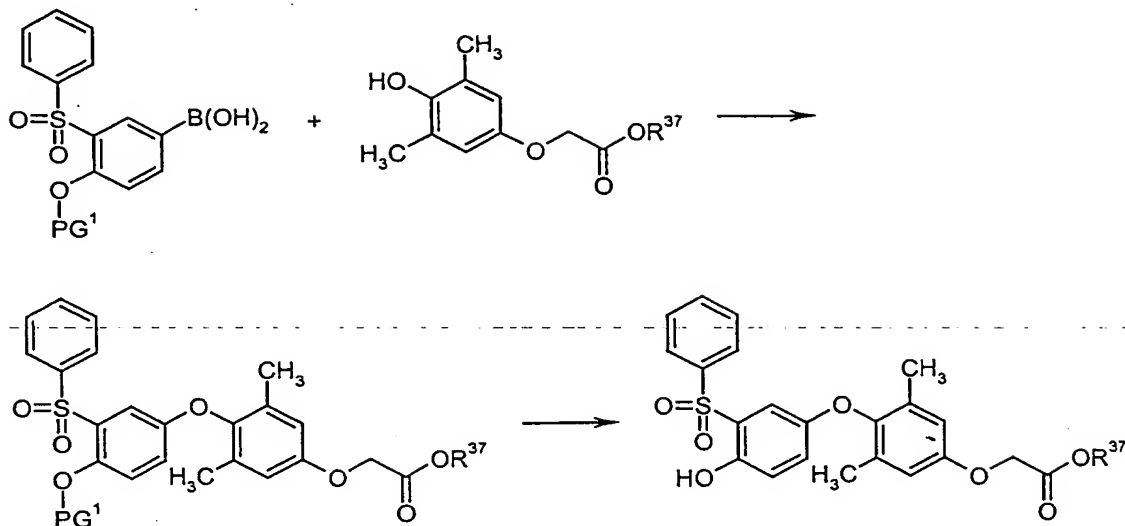
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Schema 1:



Schema 2:



Schema 3:

- 5 Je nach Bedeutung der Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren.

- 10 Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG, PG¹, PG²) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs- und/oder Zwischenprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

15

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch

Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

5 Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

10

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

15

Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

20

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

25

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch den im folgenden beschriebenen T3-Promoter-Assay-Zelltest prüfen:

30

Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2-Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem

Thyroidhormon - responsiven Element (TRE), das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8 Bp-Spacer besteht.

5 Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine [N-(Tris-(hydroxymethyl)-methyl)-glycin], Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren (L-Ala, L-Asn, L-Asp, L-Pro, L-Ser, L-Glu, Gly), Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO₂-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden
10 serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers (Fa. Promega) lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die
15 EC₅₀-Werte jeder Verbindung werden berechnet.

Auch in den im folgenden beschriebenen Tests zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

20 Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen:

Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, eingeteilt. Während des gesamten
25 Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen beispielsweise in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus
30 Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit

einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

5 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins
10 erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

15 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

20 Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

25 Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

30 Am Versuchsende werden die Tiere gewogen und nach der Blutentnahme getötet. Zur Überprüfung auf potentielle cardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Substanz- einfluß werden die Herzen entnommen und gewogen. Ein Effekt auf das Herz- Kreislaufsystem kann durch eine signifikante Zunahme des Herzgewichtes festge-

stellt werden. Als weiterer Parameter für die Substanzwirkung kann eine Körpergewichtsänderung herangezogen werden.

5 In analoger Weise können z.B. NMRI-Mäuse, ob,ob-Mäuse, Wistar-Ratten oder fa,fa-Zuckerratten als Versuchstiere für diesen Test Verwendung finden.

Ein weiterer in vivo-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-gefütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997);
10 Z. Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

Weiterhin kann die cholesterinsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch an normocholesterolämischen Hunden durch orale Gabe der Testsubstanzen für 5-7 Tage überprüft werden.

15

Zur weiteren Untersuchung potentieller cardiovascularer Nebenwirkungen unter Substanzeeinfluss kann unter anderem die Bestimmung der Expression der mRNA des "HCN2"-Ionenkanals ("hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel") in Maus- oder Ratten-Herzen herangezogen werden [vgl. auch: Trost et al.,
20 Endocrinology 141 (9), 3057-3064 (2000); Gloss et al., Endocrinology 142 (2), 544-550 (2001); Pachuki et al., Circulation Research 85, 498-503 (1999)]:

HCN2-Assay:

25

Die Quantifizierung der mRNA des "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated"-Kationenkanals (HCN2) in Ratten-Herzen erfolgte mittels Echtzeit-PCR (TaqMan-PCR; Heid et al., Genome Res. 6 (10), 986-994). Hierzu wird nach Präparation der Herzen die Gesamt-RNA mittels RNeasy-Säulen (Fa. Qiagen) isoliert, mit DNase verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben
30 (SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit, Fa. Gibco). Die HCN2-mRNA-Bestimmung erfolgt auf einem ABI Prism 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems). Die

Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete: 5'-GGGAATCGACTCCGAGGTC-3' bzw. 5'-GATCTTGGTGAAACGCACGA-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-ACAAGACGGCCCGTGCACTACGC-TAMRA-3 (FAM = Fluoreszenzfarbstoff 6-Carboxyfluorescein; TAMRA = Quencher 6-Carboxytetramethylrhodamin). Während der Polymerasekettenreaktion wird durch die 5'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM abgespalten und dadurch das vorher gequenchte Fluoreszenzsignal erhalten. Als sog. "threshold cycle" (Ct-Wert) wird die Zyklenzahl aufgezeichnet, bei dem die Fluoreszenzintensität 10 Standardabweichungen über der Hintergrund-Fluoreszenz lag. Die hierdurch berechnete relative Expression der HCN2-mRNA wird anschließend auf die Expression des ribosomalen Proteins L32 normiert.

Auf analoge Weise kann dieser Assay auch mit Mäuse-Herzen durchgeführt werden. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete in diesem Falle 5'-CGAGGTGCTGGAGGAATACC-3' bzw. 5'-CTAGCCGGTCAATAGCCACAG-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-CATGATGCGGCGTGCCCTTTGAG-TAMRA-3.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5

bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

5

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

10

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

15

20

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

25

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

30

Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien,

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

- 5 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich. Die nachfolgenden Beispiele werden analog zu den oben angegebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel 1

10 (4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

Beispiel 2

(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenoxy)-essigsäure

15

Beispiel 3

2-(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenoxy)-2-methylpropionsäure

20

Beispiel 4

3-(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenoxy)-propionsäure

Beispiel 5

25 [(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-essigsäure

Beispiel 6

(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

30

Beispiel 7

Fluor-(4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenyl)-
essigsäure

5 **Beispiel 8**

(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 9

10 [(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-
essigsäure

Beispiel 10

15 Fluor-(4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)-
essigsäure

Beispiel 11

(3,5-Dichlor-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 12

20 (3,5-Dibrom-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 13

[3-Chlor-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-5-(trifluormethyl)-
phenyl]essigsäure

25

Beispiel 14

[4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-
phenyl]essigsäure

Beispiel 15

3-[4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]propionsäure

5 **Beispiel 16**

3-[3-Chlor-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-5-(trifluormethyl)-phenyl]propionsäure

Beispiel 17

10

3-(3,5-Dichlor-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}phenyl)-propionsäure

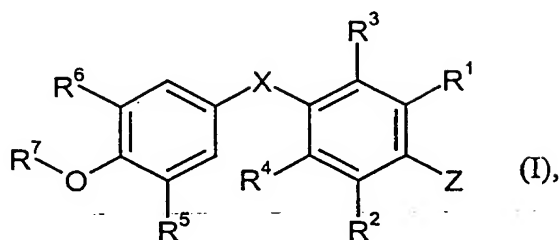
Beispiel 18

15

3-(3,5-Dibrom-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}phenyl)-propionsäure

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

X für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen steht,

R⁶ für eine Gruppe der Formel -S-R⁹, -S(O)_n-R¹⁰, -NR¹¹-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³ oder -M-R¹⁴ steht, worin

R⁹ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen

Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5-bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-

Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

5

und

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Mono-(C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

15

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

20

oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

25

30

5 R^{11} für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono- (C_1-C_6) -alkylamino, Di- (C_1-C_6) -alkylamino, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C_6-C_{10}) -Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert ist, für (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sind,

15 R^{12} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_{15}) -Alkyl, das durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein können,

20 für (C_3-C_8) -Cycloalkyl, das durch (C_1-C_4) -Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

25 für (C_6-C_{10}) -Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

oder

30 für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

oder

eine Gruppe der Formel $-OR^{29}$ oder $-NR^{30}R^{31}$ bedeutet,

5

worin

R^{29} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl steht,

und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

15

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_{12}) -Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel $-NR^{32}R^{33}$, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält, oder durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

20

für (C_3-C_8) -Cycloalkyl, das durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

25

für (C_6-C_{10}) -Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

30

oder

5

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe substituiert ist, stehen,

wobei

10

R³² und R³³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder (C₆-C₁₀)-Arylsulfonyl stehen,

oder

15

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

20

oder

25

R³⁰ und R³¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

30

5 R^{13} für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist, mit der Maßgabe, daß X in diesem Fall nicht für SO oder SO₂ steht,

10 oder

R^{13} für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

15 R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sind,

20
25 M für C=O, CH(OH), CHF oder CF₂ steht,

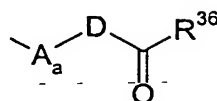
und

30 R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkanoyl steht,

und

5 Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10 A für O oder S steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15 D für eine geradkettige (C_1-C_4) -Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C_1-C_3) -Alkyl, Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann,

und

20 R^{36} für OR^{37} oder $NR^{38}R^{39}$ steht, worin

R^{37} , R^{38} und R^{39} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl-amino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

30

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,

5 2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

in welcher

X für O, S, CH₂ oder CF₂ steht,

10 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

15 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

20 R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

25 R⁶ für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -NR¹¹-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³ oder -M-R¹⁴ steht, worin

30 R¹⁰ für NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, Dimethylamino, Trifluormethyl,

(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder (C₁-C₅)-Alkanoyloxy substituiert sind,

und

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

für (C₅-C₇)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein kann, steht,

5

oder

eine Gruppe der Formel -OR²⁹ oder -NR³⁰R³¹ bedeutet,

worin

10

R²⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

und

15

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

20

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

25

für (C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

30

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, stehen,

oder

5 R^{30} und R^{31} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

10 R^{13} für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_4) -Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert ist,

15 oder

20 für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin

25 R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, für (C_5-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano,

30

Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

5 M für C=O, CH(OH) oder CF₂ steht,

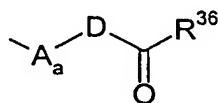
und

R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat,

R⁷ für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht,

und

15 Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin

20 A für O oder S steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25 D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann,

und

30 R³⁶ für OR³⁷ oder NR³⁸R³⁹ steht, worin

R³⁷ für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy oder einen Heterocyclus substituiert sind,

und

R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

in welcher

X für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für eine Gruppe der Formel $-S(O)_2-R^{10}$, $-NH-C(O)-R^{12}$, $-CH_2-R^{13}$, $-C(O)-R^{14}$ oder $-CH(OH)-R^{40}$ steht, worin

R^{10} für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

oder

für die Gruppe $-NR^{16}R^{17}$ steht, worin

R^{16} und R^{17} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

R^{12} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Phenoxy oder Benzyloxy substituiert ist,

R^{13} für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, das gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschie-

dene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist, oder für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

5

R³⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

10

R³⁵ für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

R¹⁴ für eine Gruppe der Formel -NR⁴¹R⁴² steht, worin

15

R⁴¹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

R⁴² für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

20

oder

R⁴¹ und R⁴² gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

25

30

und

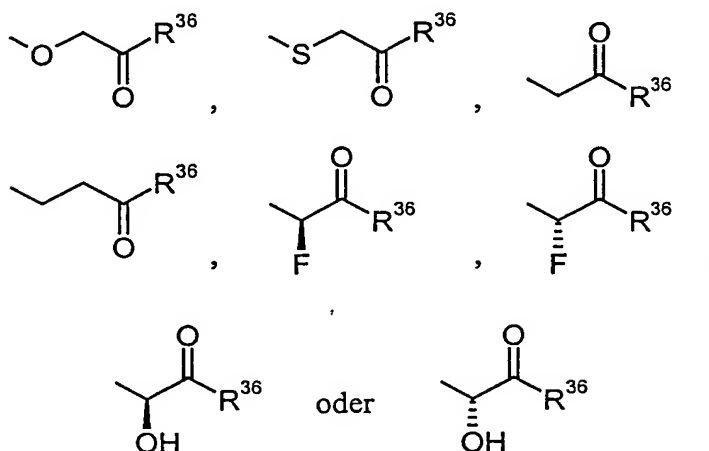
R^{40} für Phenyl oder Naphthyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

5

R^7 für Wasserstoff steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{36} für Hydroxy steht oder der Rest $-C(O)-R^{36}$ die oben angegebenen Bedeutungen von R^{36} für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure $-C(O)-OH$ oder deren Salze abgebaut werden kann,

15

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

20

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

in welcher

X für CH_2 oder insbesondere für Sauerstoff steht,

5 R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

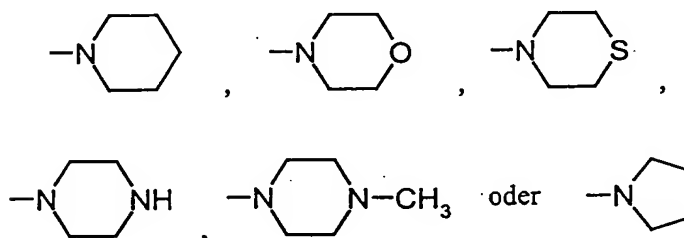
10 R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für eine Gruppe der Formel $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{13}$ oder $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ steht, worin

15 R^{10} für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20 oder

für eine Gruppe der Formel



25 steht,

5 R^{13} für Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl, die gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind, oder für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

10 R^{34} für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

15 R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

und

20 R^{14} für eine Gruppe der Formel -NR⁴¹R⁴² steht, worin

25 R^{41} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

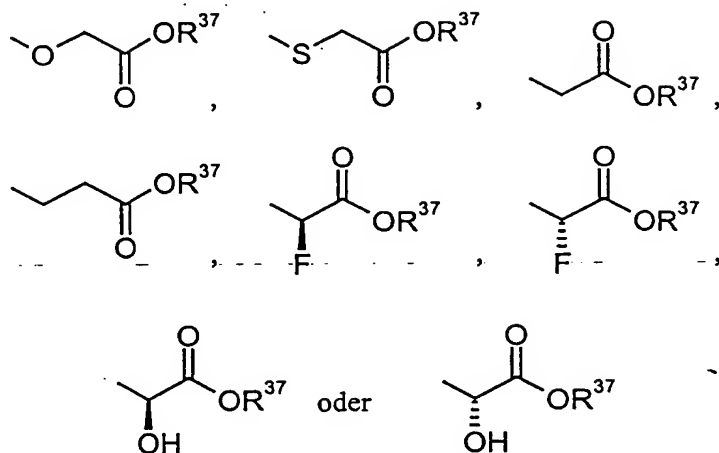
und

R^{42} für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

30 R^7 für Wasserstoff steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel



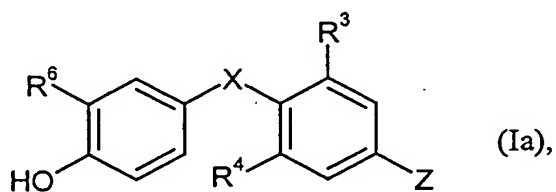
5

steht, worin R^{37} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_4-C_6) -Cycloalkyl bedeutet,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

10

5. Verbindungen der Formel (Ia)



(Ia),

15

in welcher

X für CH_2 oder O steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

20

Z für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ oder $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,

5 und

R^6 für eine Gruppe der Formel $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ steht, worin

R^{10} für Phenyl oder für Pyridyl steht, die gegebenenfalls ein- oder
zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Cyano,
Trifluormethyl, Methyl, Hydroxy oder Methoxy substituiert
sind.

15 6. Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert zur Vorbeugung und
Behandlung von Krankheiten.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert.

20 8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass
man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in den
Ansprüchen 1 bis 5 definiert mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine
geeignete Applikationsform überführt.

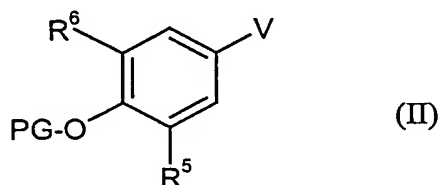
25 9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den
Ansprüchen 1 bis 5 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln.

30 10. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die
Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und/oder Hyper-
cholesterolämie.

11. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheitsformen, die mit natürlichem Schilddrüsenhormon behandelt werden können.

5 12. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, anwendet.

10 13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (II)



in welcher

15

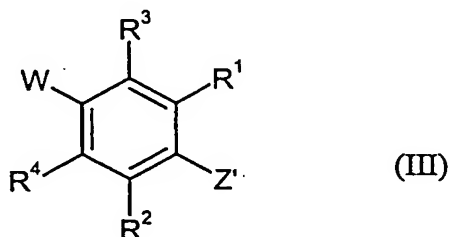
R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

PG für eine Schutzgruppe steht und

20

V für eine Bindungs- bzw. Abgangsgruppe steht,

mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formeln (III)



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

5 W für eine Bindungs- bzw. Abgangsgruppe steht und

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für OH, O-PG, SH, S-PG,
oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder (C_1 - C_4)-Alkoxy-
carbonyl-Gruppe steht,

10
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren
und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte oder direkt zu
Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Diphenyl-Derivate

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Diphenyl-Derivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.